

学位授与番号	乙第 1590 号
学位授与年月日	平成 16 年 5 月 19 日
氏 名	吉 見 雄 三
学位論文題目	モルモットのアレルギー性気道反応におけるプロスタグランジン D <sub>2</sub> の役割
論文審査委員	主 査 教 授 中 尾 眞 二
	副 査 教 授 吉 本 谷 博
	教 授 馬 淵 宏

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

好酸球性気道疾患には気管支喘息とアトピー咳嗽がある。これらの好酸球性気道疾患の気道過敏性亢進と咳感受性亢進には様々なケミカルメディエーターが関与しているが、その機序には不明な点も多い。PGD<sub>2</sub> は肥満細胞における主要なアラキドン酸代謝産物であり、アレルギー性気道炎症に深く関与している。好酸球性気道疾患について、気道過敏性亢進や咳感受性亢進における PGD<sub>2</sub> の役割が明らかになれば、その阻害薬を臨床に応用できる可能性がある。

そこで本研究では、アレルギー性気道反応における PGD<sub>2</sub> の役割を解明することを目的として、抗原吸入の 24 時間後に能動感作モルモットに誘導されるカプサイシン咳感受性の亢進、メサコリン気道過敏性の亢進および気管支肺胞洗浄液中の好酸球増多に対する PGD<sub>2</sub> 受容体(DP 受容体)拮抗薬の影響を検討した。能動感作モルモットでは、卵白アルブミンの吸入暴露 24 時間後のカプサイシン咳感受性の亢進、メサコリン気道過敏性の亢進および気管支肺胞洗浄液中の好酸球増多がみられた。DP 受容体拮抗薬 compound20・Na 塩の投与は、メサコリン気道過敏性の亢進は有意に抑制したが、カプサイシン咳感受性の亢進と気管支肺胞洗浄液中の好酸球数増多には影響しなかった。PGD<sub>2</sub> の受容体には、以前より知られている DP 受容体のほかに chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells 受容体があり、後者は PGD<sub>2</sub> の好酸球活性化・遊走に関与している。compound20・Na 塩は DP 受容体に対する選択的拮抗薬であるために、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増多には影響を与えなかったと考えられた。

以上の成績より、PGD<sub>2</sub> の DP 受容体を介する作用は、気管支喘息の基本病態の一つである気道炎症には関与していないが、もう一つの基本病態である気道過敏性亢進の機序に重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに、PGD<sub>2</sub> の DP 受容体を介する作用は、アトピー咳嗽に代表されるアレルギー性の咳感受性亢進に関与していないことも示唆された。

気管支喘息の病態の一つである気道過敏性の亢進が DP 受容体阻害薬にて抑制されたことは、DP 受容体阻害薬の気管支喘息治療への応用を期待させるものであり、新たな喘息治療薬開発に展望を開く、価値ある研究と評価された。